



30年来の課題であった、酵素中での酸素の反応機構に決着

概要

酸素を用いる酵素中での酸化反応は、あらゆる生命において普遍的に行われており、地球上の物質変換やエネルギー変換の鍵となる反応であります。九州大学先導物質化学研究所の成田吉徳主幹教授を中心とする九州大学の研究チーム（劉特任准教授、太田特任助教ら）らは、生体反応を規範として合理的に分子設計したヘム鉄モデル分子を合成し、酸素活性化の分子機構を解明しました。

これは30年以上化学分野で未解決の課題を解決したことになります。この成果は、ドイツの国際的に著名な化学論文誌 Wiley-VCH 社 Angewandte Chemie International Edition 誌の VIP (Very Important Paper) 電子版に10月末に掲載される予定です。

背景

酸素のある環境で生存している生物は酸素を使って暮らしている。しかし酸素 (O_2) は反応性に乏しいため、その反応を仲介する酵素（特に、金属イオンを含む酸化酵素）を使って酸素—酸素結合を切断して進めている。このような反応を「酸素活性化反応」と呼び、生物から工業に至るまで酸素の反応の普遍的な原理である。このような酵素は、われわれの肝臓をはじめ、全ての細胞中にあり、また、ほとんどの生物の体内に存在している。その機能はホルモンなど体内に必要な有機化合物の生産や、薬物等の無害化、さらにはわれわれの生存のためのエネルギーを生み出している。そのため、その構造と機能の相関について理解することは、近年の自然科学の最重要テーマの一つである。この生体分子メカニズムの理解は、効率的な触媒を分子設計するのにも役立ち、環境、エネルギー、生命分野などの今日の人類にとって極めて重要な基幹技術に関わる自然科学である。

哺乳動物ではこのような酸化酵素は、鉄ポルフィリン（ヘムともいう。血液中のヘモグロビン中のものは有名）がその反応の中核となっている。約30年前、米国で研究された酵素を使わないフラスコ中での単独のヘム分子への酸素付加体は生物体内で行われている反応とは異なり、安定な酸素付加体を与えるだけで酵素中の反応とはまったく異なっていた。その後大変な努力が行われたが、酵素中で生成する酸素活性化中間体と、試験管内で合成された中間体は別物で、相互に関係が無いと信じられていた。

内容

今回、成田教授を中心とする九州大学の研究チームは、このような酸化酵素の構造を詳しく考察することにより、酵素活性中心からヒントを得た分子を化学合成により合成し、酸素や酸素活性種との反応を行ったところ、これまでの常識を覆す様々な発見をした：

- (1) これまで溶液中で不安定とされていた酸素分子が、鉄イオン上で還元されて生成する中間体 [ヒドロペルオキシド ($Fe-O-O-H$) やペルオキシド ($Fe-O-O-$)] を溶液中で安定に作り出すことに成功した。
- (2) 30年前に米国で進められたが、反応性が乏しいと信じられていた酸素還元付加体が錯体の構造を僅かに変えるだけで、生物が酵素中で生成しているものと同様の活性な中間体に変えられることが分かった。
- (3) 生物と同様に、鉄ポルフィリンに酸素分子が付加した後、一電子還元と水素陽イオンが同時に作用することにより高収率でヒドロペルオキシド中間体を生成することを実証した。これは酸素分子付加体の還元反応に必要なエネルギーを大きく下げて円滑に反応が進むようにしている基本原理であり、ヘム酵素で初めて実証したことになる。

効果

従来、不可能とされていた鉄ペルオキシド中間体の安定で選択的な合成法やその変換反応が明らかになったことで、酵素の構造が合理的な設計に基づいていることを立証できた点は、学術的に大きい寄

与である。一方、本研究は厳密に構造が分かっている分子による成果であり、これを応用展開するのは容易であり、日本の科学技術ナノテクノロジー、エネルギー分野において、酸素還元による酸化触媒から燃料電池電極触媒など、今後の応用展開には大きな可能性が開けている。

なお、本研究は科学研究費補助金・基盤研究(S)の経費でなされ、その成果は文部科学省・元素戦略プロジェクトの中において、高エネルギー効率で作動する燃料電池触媒作成への応用へと進められている。

■今後の展開

これまで工業的には、根本的な反応原理が明確でないが、便宜的に各種の固体触媒などを使い反応が行われてきた。その代表的な例は、燃料電池中の白金触媒である。安価な原料を用いることができるため反応効率が低かったり、エネルギー価格が安価であることから使用するエネルギー量を軽視して進められてきたが、今後の資源・エネルギーに制約がかかる国際環境中での発展を考えると最早、従来の工業的方法は大きく方向転換を余儀なくされている。今回、見出した原理を元に設計した金属錯体触媒による酸素分子の活性化法は、効率の高い酸化触媒反応や燃料電池電極触媒の開発に重要な指針を与えることになり、低炭素社会実現への基軸技術の一つとなるであろう。

【お問い合わせ】

先導物質化学研究所・主幹教授 成田 吉徳

電話：092-642-2731

FAX：092-642-2731

Mail：naruta@ms.ifoc.kyushu-u.ac.jp

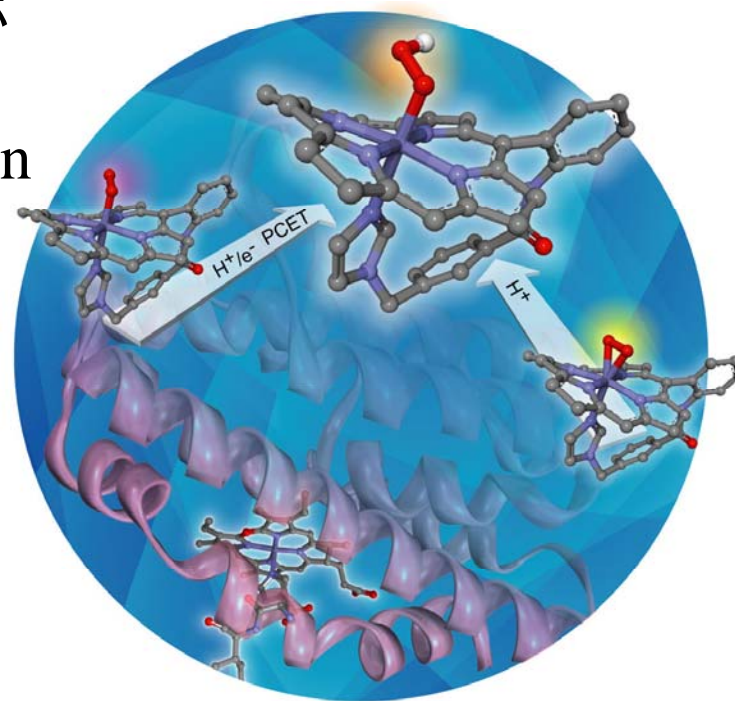
H21.10.30 報道向け発表

‘30年来の課題であった、 酵素中での酸素の反応機構に決着’

独・Wiley-VCH出版の著名化学論文誌
Very Important Paper (VIP)として
Angewandte Chemie, International Edition
電子版、11月3日付け掲載

九州大学・先導物質化学研究所
物質基盤化学部門
主幹教授 成田吉徳

連絡先：（箱崎地区）
電話, FAX 092-642-2731
E-mail naruta@ms.ifoc.kyushu-u.ac.jp

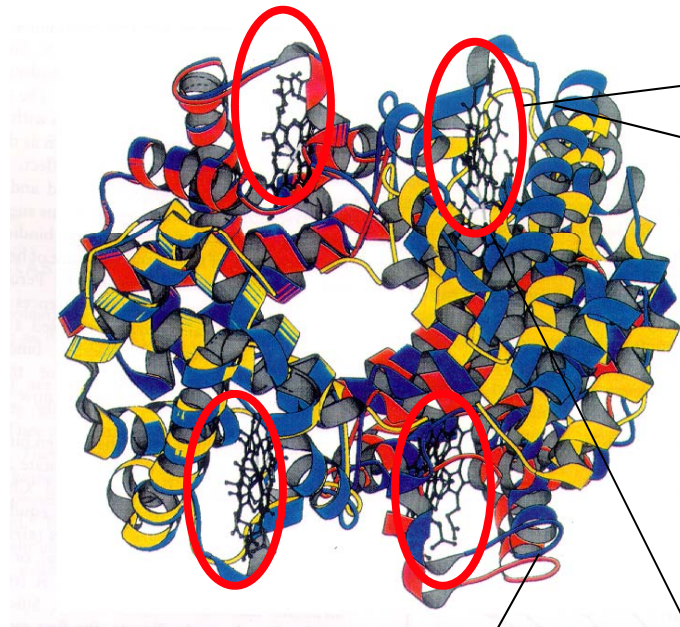


ヘモグロビン

最も良く知られた**ヘム**（鉄ポルフィリン）を含む酵素
赤血球の中に含まれていて**酸素運搬**を行う

タンパク部分と**ヘム**から構成されている

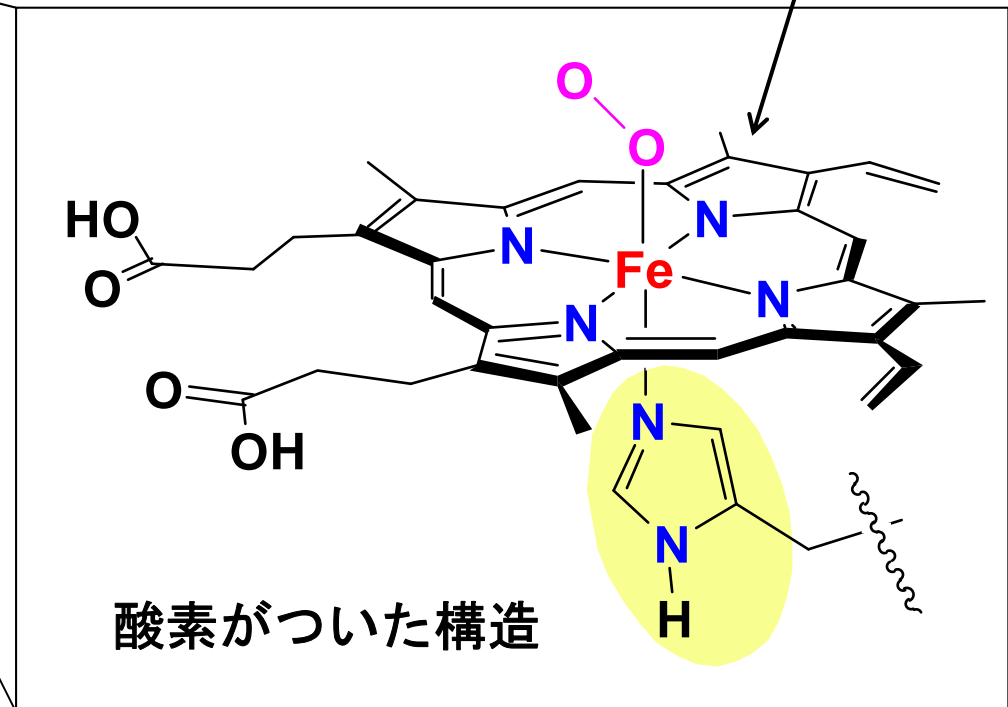
このような鉄を
含む化合物を
ヘムと称する



鉄ポルフィリン

タンパク

ヘム = 血色素の意



- なぜ**酸素**が重要なのか？

現在の酸素雰囲気下で生存している生物は**酸素**を酸化反応の酸化剤原料や**酸素**を水へ還元する際に得られるエネルギーを利用して生存している。

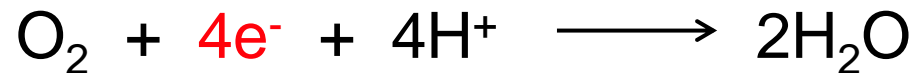
肝臓中の酸化酵素：酸素を使って、ステロイドホルモンの合成変換や薬物を酸化して体外へ排出する

細胞中のミトコンドリア：酸素を水へと還元するときに生成するエネルギーを使って高エネルギー物質ATP合成に利用。 筋肉の収縮や体内のあらゆる反応に使われる。

生物は長年の進化の過程で酸素を取り扱う最適な方法を見つけている。

- なぜ酸素の反応は難しいか？

酸素を水に還元するには4個の電子が必要



酸素を単純に還元すると中途半端な還元を起こした活性酸素（過酸化水素 H_2O_2 、水酸ラジカル $\cdot\text{OH}$ 、超酸化物イオン $\text{O}_2^{\cdot-}$ ）が発生する。

これらは生物にとり危険な毒物、老化にも関係。

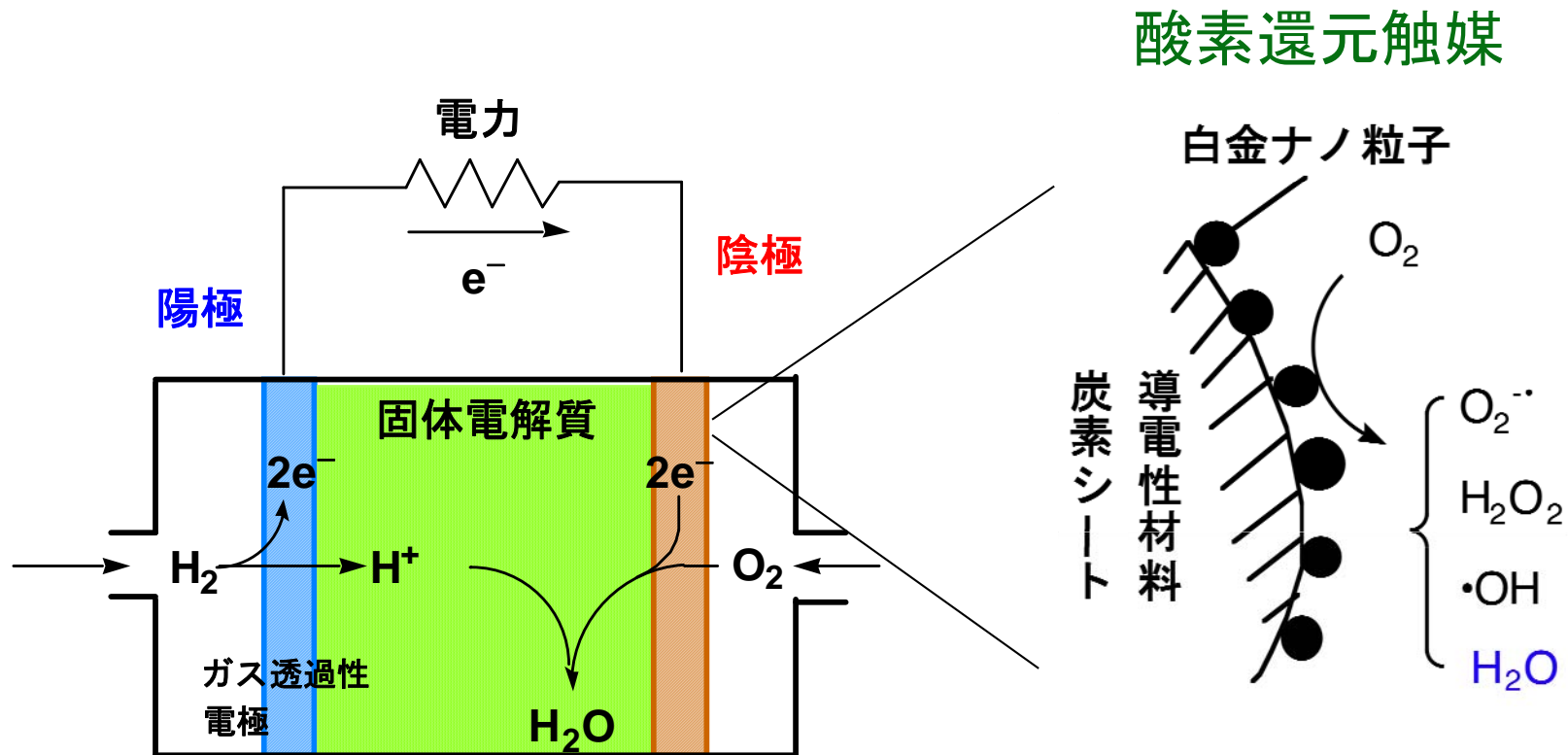
それだけではなく、還元によりエネルギー利用を目的とする場合エネルギー利用効率は大幅に低下。

例：

市販の燃料電池 vs 生物呼吸系の酵素

市販の燃料電池 vs. 酵素（呼吸末端酸化酵素）

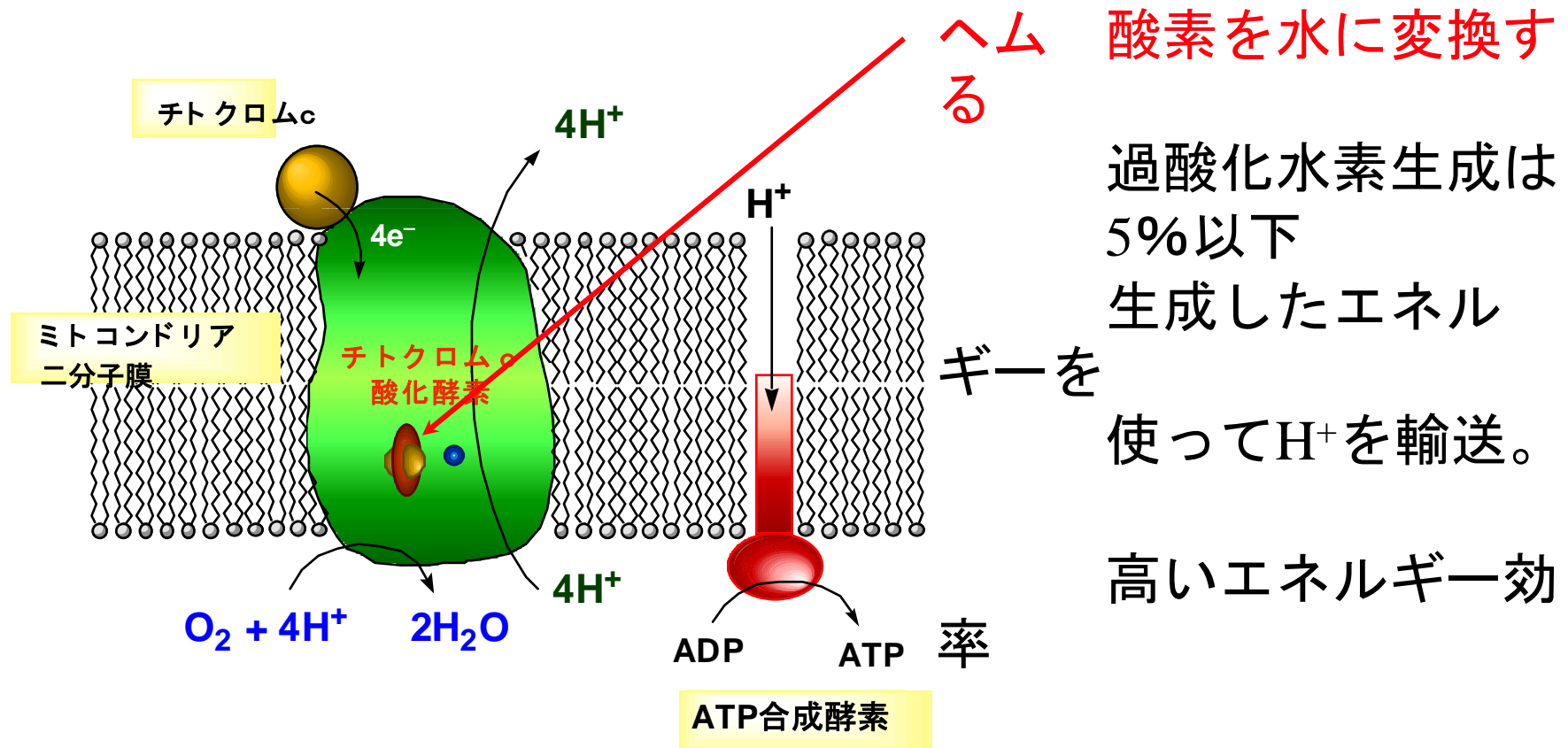
市販の燃料電池：約5割は電力、残り5割は熱になる



酸素は水への還元だけでなくあらゆる活性酸素種を与える
⇒ 起電力低下、熱発生

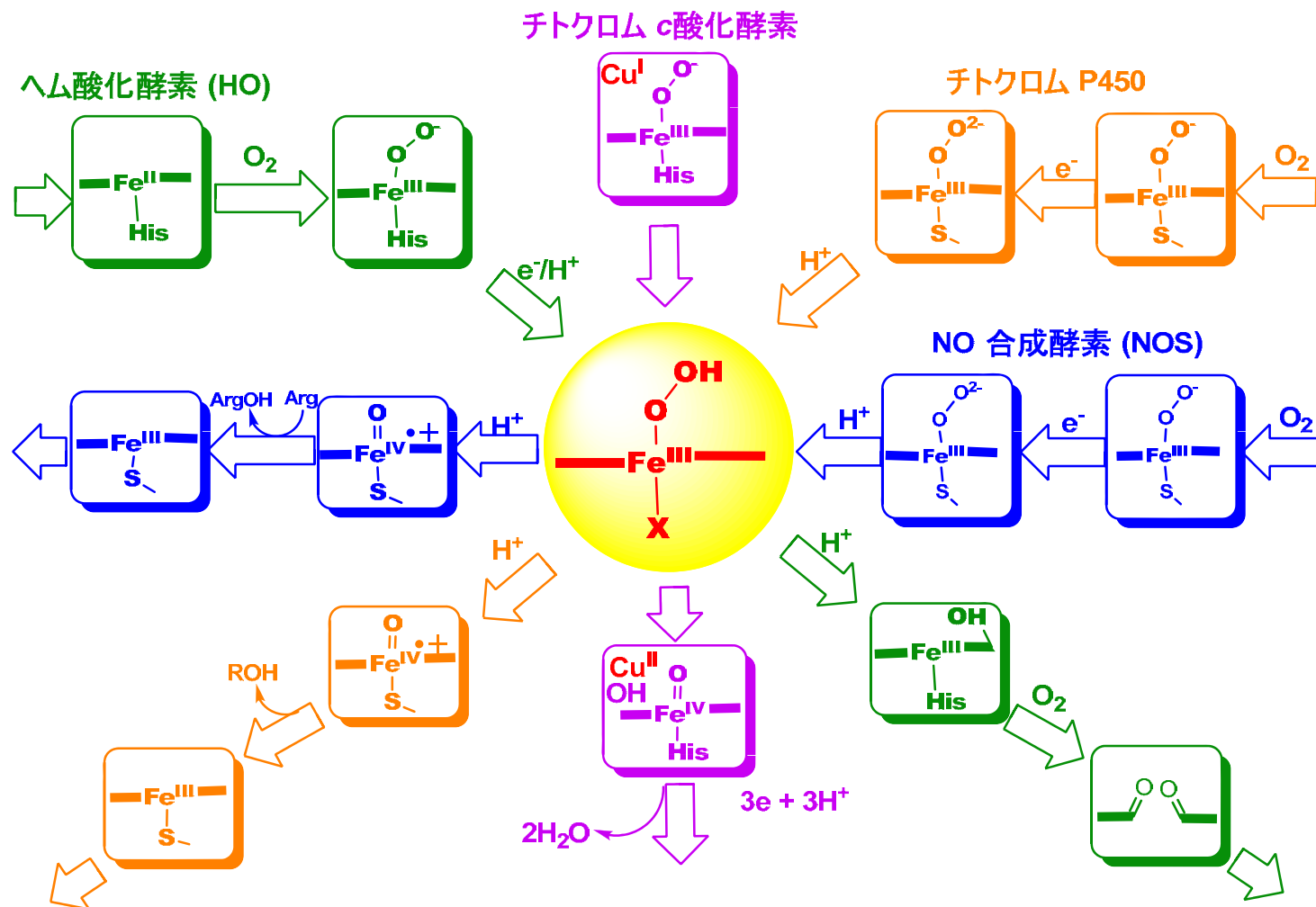
市販の燃料電池 vs. 酵素（呼吸末端酸化酵素）

呼吸中の酵素：約8割は高エネルギー物質ATP合成に利用、残り2割は熱になる（体温保持）



ヘム含有酵素での酸素活性化は全てヒドロペルオキシドを共通の中間体としている

⇒ この生成を人工的に選択的に行うことができれば酵素に匹敵する高性能の触媒を作ることができる

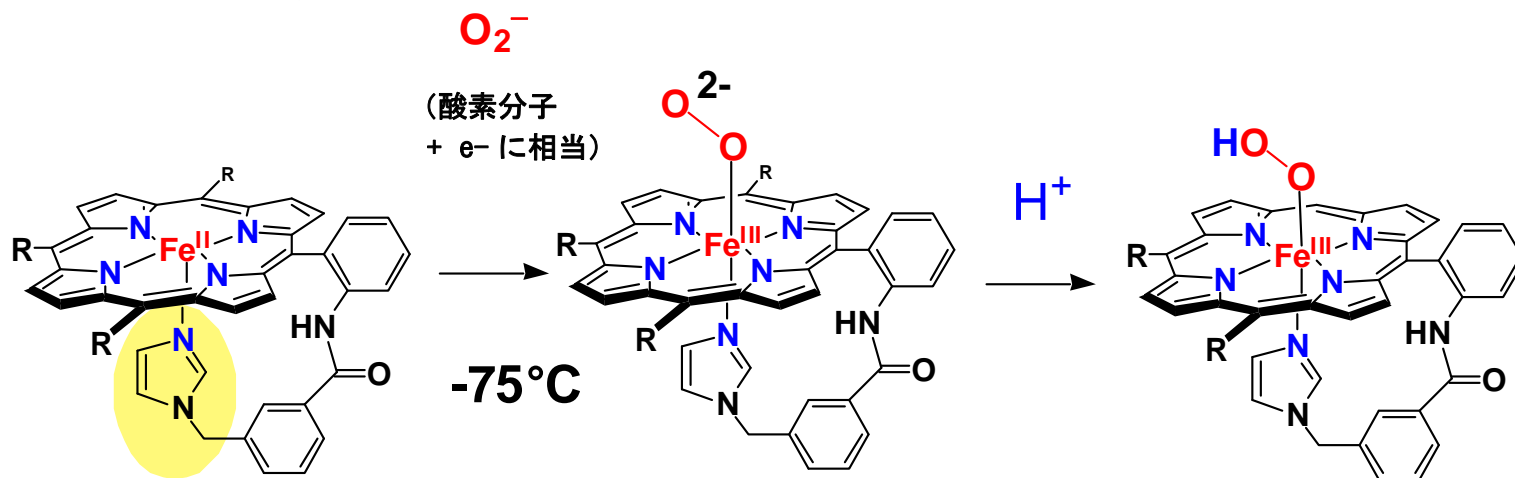


今回の研究で明らかになったこと

- (1) 生物が酸素を還元して、反応する過程で生成するヘムを含む酵素に共通した中間体（ペルオキシ鉄、ヒドロペルオキシ鉄）を溶液中で安定にしかも選択的に生成することを可能とした。
- (2) 約30年前の1978年にアメリカ（UCLA, バレンタイン教授）で報告された、化学的に合成した単純な構造のヘムと酸素が反応した際の酸素付加体と酵素中での反応で生成する中間体との関連を初めて明らかにした。30年以上の謎が解けた。
- (3) 酸素を還元するには、電子（ e^- ）とプロトン（ H^+ ）とを必要とするが、別々にではなく同時に供給するとエネルギー的に効率が高いとされている。このプロトン共役電子移動をフラスコ中で実証した。酵素も同じ事を行っている。

今回の成果、その1

ヘム含有酵素に似せた分子を化学的に合成し、溶液中で反応した。



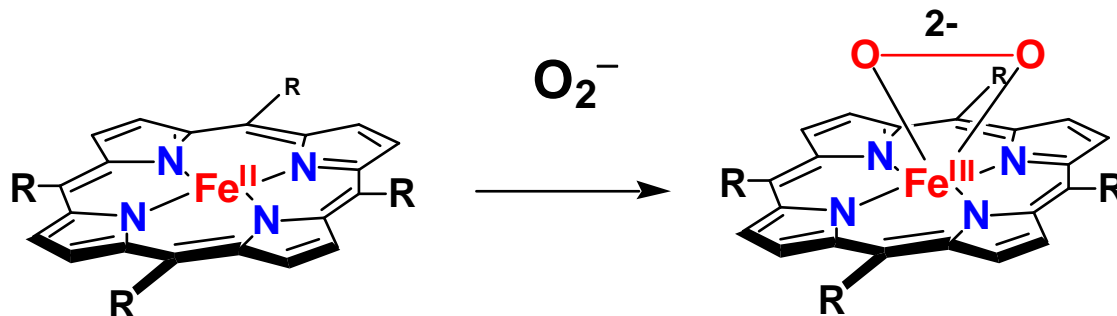
低温で反応を行っているのは
中間体を観察するのに一定時間
以上安定に存在させる必要が
あるから

酵素が反応する際
生成する中間体
と同じ構造

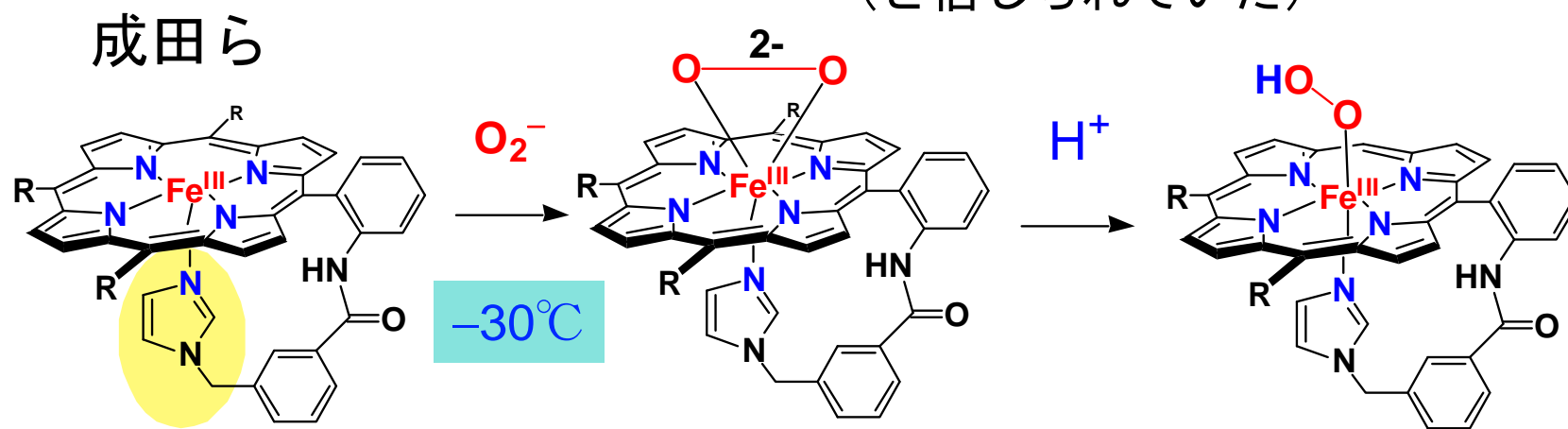
溶液中で安定に
生成

今回の成果、その2

バレンタイン教授 (J. S. Valentine)、UCLA、1978年

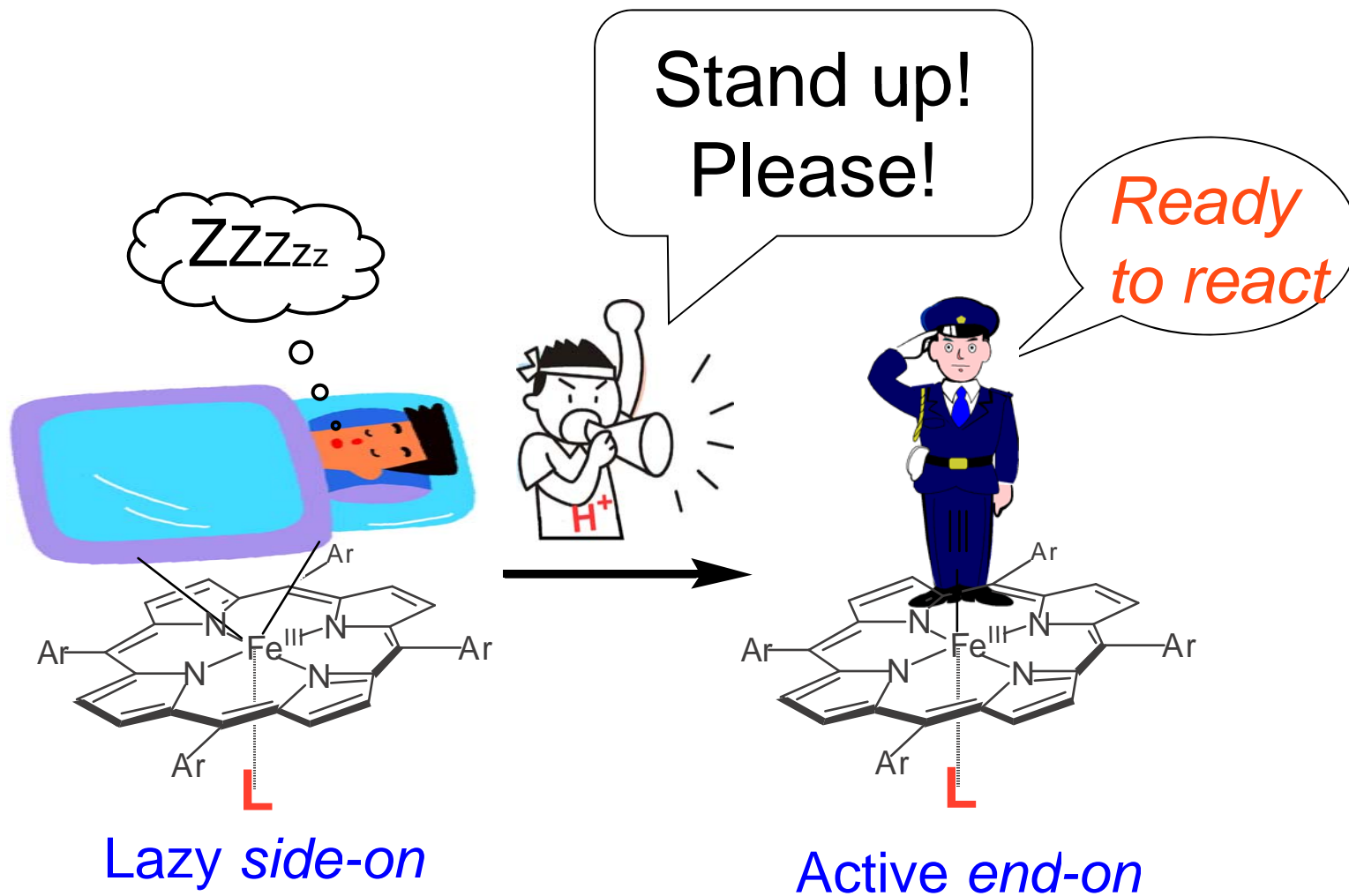


安定でこれ以上反応しない
行き止まり (dead-end) の化合物
(と信じられていた)

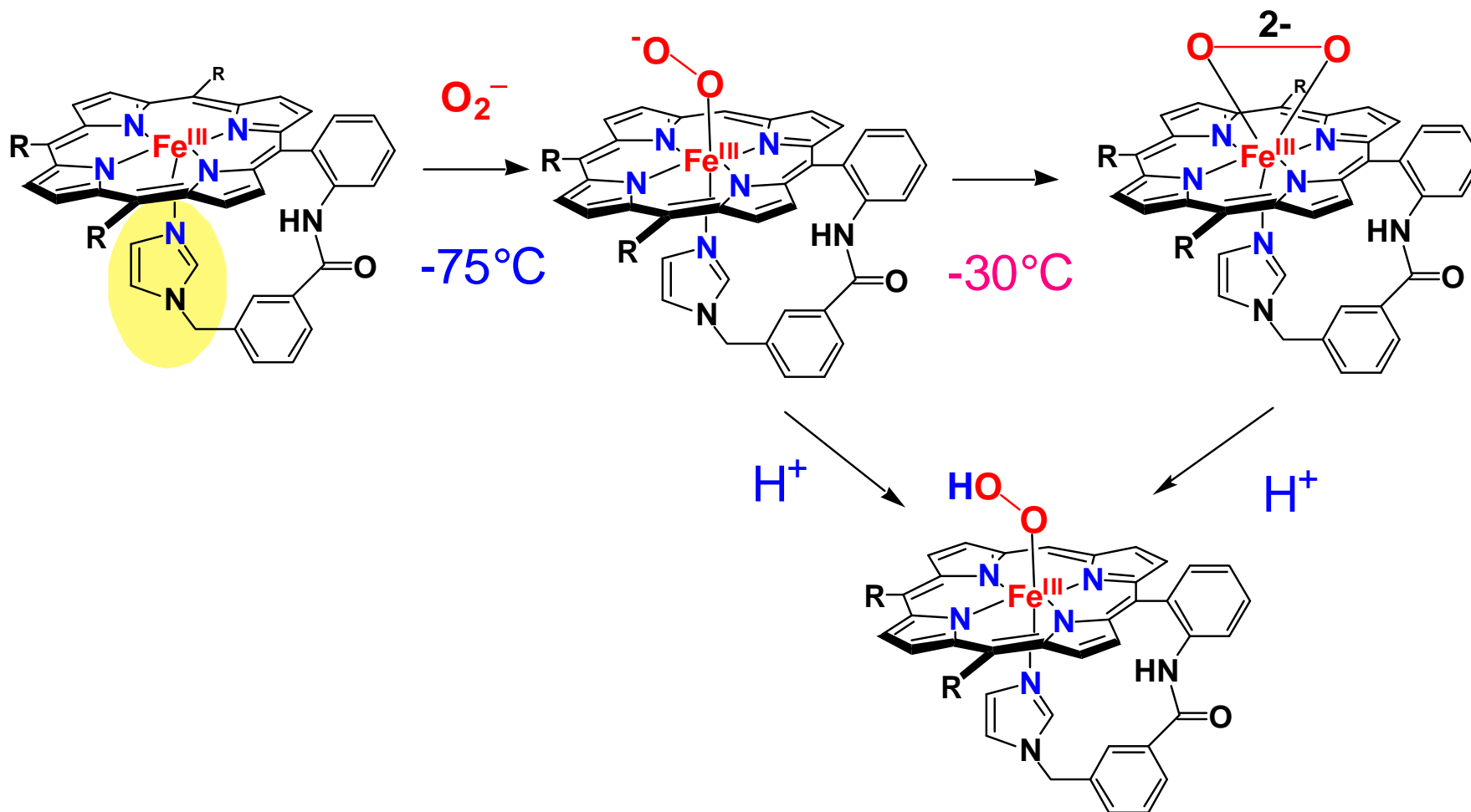


酵素同様
この部分を付けた

反応した!

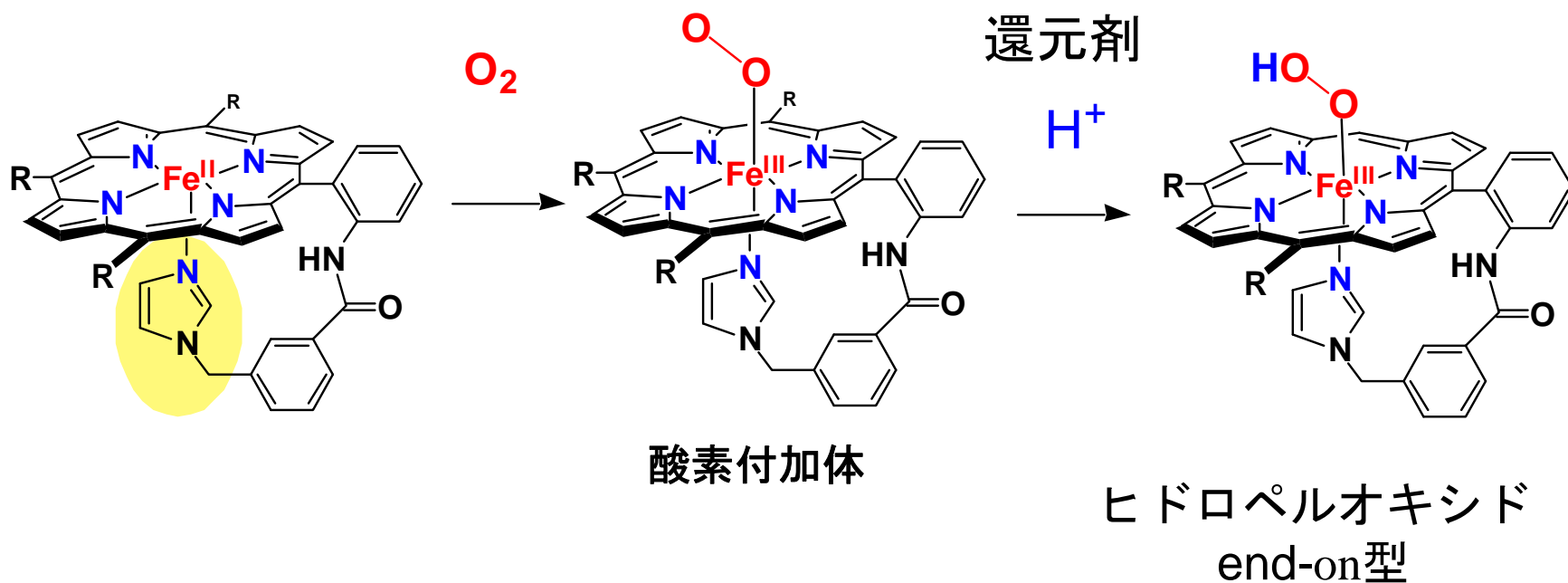


反応と中間体の相互関係も明らかとなった



今回の成果、その3

酵素と同様に、最初の酸素付加体に電子とプロトンを同時に反応させる = **プロトン共役電子移動**



酵素と同様の反応をフラスコ中で再現できた！

これで還元反応に必要なエネルギーを大幅に低下可能

何が成功の原因であったか？

酵素の構造を正しく理解して、それに基づき分子の設計を行ったから。
鉄イオン周辺に結合する分子は特に重要。

なぜ、簡単なことがこれまでされてこなかったか？

この分野の研究は主として、生化学者、無機化学者が行ってきたため、酵素反応を行う部分を切り取った分子を化学的に合成する事が自在にできなかつたためであろう。その点からは、異分野の研究者（特に、有機合成と無機化学、分光学）のチームの発見につながった。

また、著名なUCLAの研究者が取り組んで成功しなかつたことも要因かも知れない。

この成果はどのような展開に結びつくのか？

- ・ 学術的：

 - へム含有酵素の構造と各部の機能理解が進む

- ・ 産業：

 - 燃料電池陰極触媒を高性能化できる

 - ・ 限りある資源で、高価な白金を使用しなくて良い
 - ・ 固体電解質に使う高価なフッ素系ポリマーが不要となる
 - ・ 起電力の大幅増大が期待できる
 - ・ 熱発生を抑えて、電力への変換効率が向上

 - (課題：触媒の耐久性を向上)

 - 酸素反応に関与する触媒反応を高性能化できる

 - 副反応を抑制、生成物の収率向上—

この研究に主要な寄与をした研究者（九大）



劉 勁剛 (LIU, Jing-Gang)
特任准教授

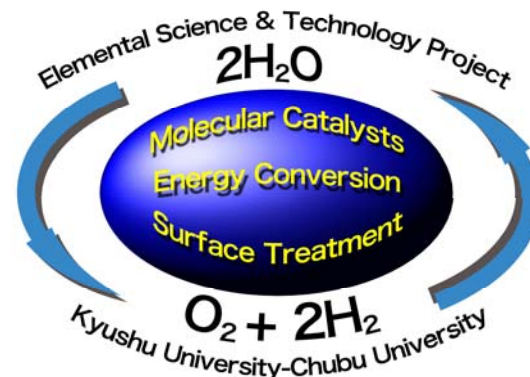


太田 雄大 特任助教

この研究を支えた研究費と更なる展開

日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤研究(S)
「水と酸素の相互変換分子触媒の創製」 H17-21年度

この知見を元にした応用展開
文部科学省 元素戦略プロジェクト
「貴金属代替分子触媒を用いる革新的エネルギー変換システムの開発」
H20-24年度 (推進中)



今回発表の論文の題目と著者名

Spectroscopic Characterization of a Hydroperoxo-Heme Intermediate of a Synthetic Model: Conversion of a Side-on Peroxy to an End-on Hydroperoxy Complex

Jin-Gang Liu, Takehiro Ohta, Satoru Yamaguchi[†], Takashi Ogura[†], Satoshi Sakamoto¹, Yonezo Maeda¹ and Yoshinori Naruta^{*}

([†]兵庫県立大)